

Best Available Copy

BLOOD FILTRATION UNIT

Publication number: JP11194126

Publication date: 1999-07-21

Inventor: YAZAWA KENICHIRO; TEZUKA SHIGERU; KITAJIMA MASAO; ISHIZAKI KEIICHI

Applicant: FUJI PHOTO FILM CO LTD

Classification:

- international: **G01N33/48; A61B5/15; A61M1/02; A61M1/34; B01D39/14; B01D63/08; B01D71/68; G01N33/48; A61B5/15; A61M1/02; A61M1/34; B01D39/14; B01D63/08; B01D71/00; (IPC1-7): G01N33/48; A61B5/14; A61M1/02; A61M1/34; B01D39/14; B01D63/08; B01D71/68**

- european:

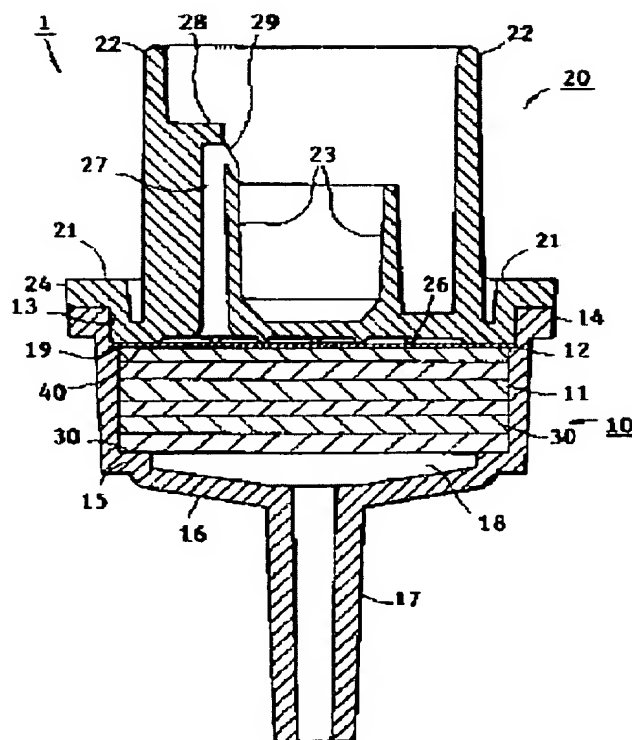
Application number: JP19980001362 19980107

Priority number(s): JP19980001362 19980107

Report a data error here

Abstract of JP11194126

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a blood filtration unit which prevents blood from creeping, which is manufactured easily and which can obtain blood plasma of stable quality. **SOLUTION:** A blood filtration unit is composed of a blood filtration material in which at least sheets of glass-fiber filter paper 30 and fine porous membranes are laminated and of a holder 10 which houses the blood filtration material and which is provided with a blood entrance and with a blood plasma exist. In the blood filtration unit, the holder 10 is featured in such a way that a glass-fiber filter-paper housing chamber 11 which houses the sheets of glass-fiber filter-paper 30 and a fine-porous-membrane housing chamber 12 which is larger than the glass-fiber filter-paper housing chamber 11 and which houses a fine porous membrane are formed and that the fine porous membrane is formed to be larger than the glass-fiber filter-paper housing chamber 11.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-194126

(43) 公開日 平成11年(1999) 7月21日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
G 0 1 N 33/48		C 0 1 N 33/48 H
A 6 1 B 5/14	3 0 0	A 6 1 B 5/14 3 0 0 C
A 6 1 M 1/02	5 7 5	A 6 1 M 1/02 5 7 5
	5 0 0	1/34 5 0 0
B 0 1 D 39/14		B 0 1 D 39/14 A

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-1362

(22) 出願日 平成10年(1998) 1月7日

(71) 出願人 000003201

富士写真フイルム株式会社
神奈川県南足柄市中沼210番地

(72) 発明者 矢沢 建一郎

埼玉県朝霞市泉水三丁目11番46号 富士写
真フイルム株式会社内

(72) 発明者 手塚 滋

埼玉県朝霞市泉水三丁目11番46号 富士写
真フイルム株式会社内

(72) 発明者 北島 昌夫

埼玉県朝霞市泉水三丁目11番46号 富士写
真フイルム株式会社内

(74) 代理人 弁理士 田中 政浩

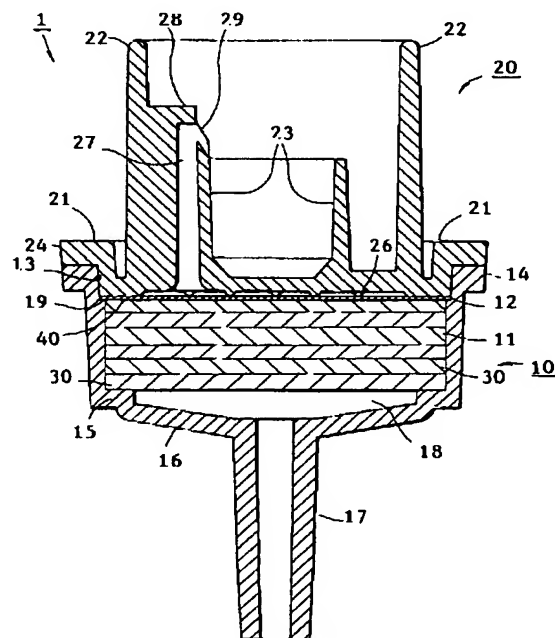
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液濾過ユニット

(57) 【要約】

【課題】 血液の回り込みを防止するとともに、作製が容易で、かつ、品質の安定した血漿を得ることができる血液濾過ユニットを提供する。

【解決手段】 上記課題は、少なくともガラス繊維濾紙と微多孔性膜が積層されている血液濾過材料と、この血液濾過材料を収容し血液入口と血漿出口を有するホルダーとからなる血液濾過ユニットにおいて、ホルダーは、ガラス繊維濾紙を収容するガラス繊維濾紙収容室と、ガラス繊維濾紙収容室より大きく微多孔性膜を収容する微多孔性膜収容室とが形成され、ガラス繊維濾紙はガラス繊維濾紙収容室より小さく形成され、微多孔性膜はガラス繊維濾紙収容室より大きく形成されていることを特徴とする血液濾過ユニットによって解決される。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 少なくともガラス繊維濾紙と微多孔性膜が積層されている血液濾過材料と、この血液濾過材料を収容し血液入口と血漿出口を有するホルダーとからなる血液濾過ユニットにおいて、ホルダーは、ガラス繊維濾紙を収容するガラス繊維濾紙収容室と、ガラス繊維濾紙収容室より大きく微多孔性膜を収容する微多孔性膜収容室とが形成され、ガラス繊維濾紙はガラス繊維濾紙収容室より小さく形成され、微多孔性膜はガラス繊維濾紙収容室より大きく形成されていることを特徴とする血液濾過ユニット。

【請求項2】 前記ホルダーの血漿出口に連続して血漿を貯留するカップが形成されている請求項1記載の血液濾過ユニット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は全血から血漿または血清試料を調製する際に使用される血液濾過ユニットに関するものである。

【0002】

【従来の技術】血液中の構成成分、例えば代謝産物、蛋白質、脂質、電解質、酵素、抗原、抗体などの種類や濃度の測定は、通常全血を遠心分離して得られる血漿または血清を検体として行われている。ところが、遠心分離は手間と時間がかかる。特に少数の検体を急いで処理したいときや、現場検査などには、電気を動力とし、遠心分離機を必要とする遠心法は不向きである。そこで、濾過により全血から血漿を分離する方法が検討されてきた。

【0003】この濾過方法には、ガラス繊維濾紙と酢酸セルロース等の各種の微多孔性膜を組み合わせてカラムに充填し、カラムの一方から全血を注入し、加圧や減圧を行って他方から血漿や血清を得るいくつかの方法が公知化されている（特公昭44-14673号公報、特開平2-208565号公報、特開平4-208856号公報、特公平5-52463号公報等）。

【0004】しかし、全血から濾過により自動分析等による測定に必要な100 μ l以上の量と、通常、臨床検査で要求される多数の項目が測定可能な品質の血漿または血清を得る方法に関してはいまだ試行の段階にあり、広く実用化されるに至っていない。

【0005】問題の本質は、ごく僅かに混入する血球の漏出および濾過材料と血球の接触によって生ずる血球の破壊に伴う血球内成分の血漿または血清への混入の阻止にある。そこで、本発明者らは先に、全血から血漿や血清を効率よく分離しうる血液濾過ユニットとして、濾材にガラス繊維濾紙と微多孔性膜を組み合わせたとともに濾材の血漿出口側にシール部材を設けて濾過材料の開口面積を狭めた血液濾過ユニットを完成し、これを特許出願した（特願平8-7692号）。

【0006】また、その吸引側に血漿受槽を設けたもの等、各種改良したものも既に開発した（特願平8-91621号、特願平8-333361号、特願平8-344018号、特願平8-344019号、特願平9-28653号、特願平9-193784号、特願平9-193785号、特願平9-193786号）。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】従来は、ガラス繊維濾紙とその収容室の間を血液が通過して血球を含んだ血漿を濾過回収しないように、ガラス繊維濾紙の径をガラス繊維濾紙の収容室の内径より若干大きくし、血液がガラス繊維濾紙と収容室との間を通過するのを防止していた。

【0008】しかしながら、このような径の大きいガラス繊維濾紙を使用した場合は、ガラス繊維濾紙を収容室に充填した際、ガラス繊維濾紙の周縁部は圧縮されて密度が大きくなり、この密度が大きい周縁部を通過した血液は血球が壊れその成分（カリウム等）が濾過回収されてしまい、安定した品質の血漿を得ることができないものであった。

【0009】また、血液濾過ユニットを作製する際に、径の大きいガラス繊維濾紙をガラス繊維濾紙の収容室に充填する作業が面倒で、血液濾過ユニットの作製の効率が悪いものであった。

【0010】本発明の目的は、血液の回り込みがなく血球を含まない血漿や血清を濾過回収できるとともに、血液濾過ユニットの作製が簡単で、かつ、血球の構成成分が濾過回収した血漿に混入しない安定した品質の血漿を得ることができる血液濾過ユニットを提供することにある。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決するべく鋭意検討の結果、微多孔性膜をガラス繊維濾紙より大きくした場合、ガラス繊維濾紙の大きさを収容室より小さい状態で充填しても（すなわち、血液が収容室の間から回り込んでも）、微多孔性膜により血球を含んだ血漿を濾過回収することがないことを見だし、本発明を完成するに至った。

【0012】すなわち、本発明は、少なくともガラス繊維濾紙と微多孔性膜が積層されている血液濾過材料と、この血液濾過材料を収容し血液入口と血漿出口を有するホルダーとからなる血液濾過ユニットにおいて、ホルダーは、ガラス繊維濾紙を収容するガラス繊維濾紙収容室と、ガラス繊維濾紙収容室より大きく微多孔性膜を収容する微多孔性膜収容室とが形成され、ガラス繊維濾紙はガラス繊維濾紙収容室より小さく形成され、前記微多孔性膜はガラス繊維濾紙収容室より大きく形成されていることを特徴とする血液濾過ユニットに関するものである。

【0013】本発明はまた、少量の血漿であっても効率

よく取り出せるようにしたもので、前記血液濾過ユニットに、ホルダーの血漿出口に連続して血漿を貯留するカップが形成されている血液濾過ユニットに関するものである。

【0014】

【発明の実施の形態】ガラス繊維濾紙は2種類に分けられる。

【0015】第1のグループは、血液がガラス繊維濾紙の厚さ方向に浸透していくに従って血球を順次トラップしていく、いわゆる体積濾過作用を主目的とするものであり、これには密度が0.05~0.13程度で、素繊維の直径が約10 μ m以下と細く、保留粒子径が約0.6 μ m以上と大きく、かつ透水速度が約0.7ml/sec以上と大きいものである。市販品ではワットマン社製 GF/D、アドバンテック社製 GA-100、GA-200等がこのグループに含まれる。以下、このグループのガラス繊維濾紙を低密度ガラス繊維濾紙と称する。

【0016】第2のグループは、低密度ガラス繊維濾紙から漏出してきた血球の捕捉を主目的とするもので密度が約0.14以上と高く、保留粒子径が約0.5 μ m以下と小さく、透水速度も約0.5ml/sec以下と小さいものである。市販品ではワットマン社製 GF/B、GF/C、GF/F、アドバンテック社製 GC-50、GF-75、GB-140、QR-100等がこのグループに含まれる。以下、このグループのガラス繊維濾紙を高密度ガラス繊維濾紙と称する。

【0017】血液濾過材料の主体となるガラス繊維濾紙は低密度ガラス繊維濾紙の方である。

【0018】ガラス繊維の表面を、特開平2-208565号公報、同4-208856号公報に記載された様な方法で、親水性高分子で処理することによって濾過をより速やかに円滑に行なうことができる。また、ガラス繊維濾紙の中にレクチン、その他の反応性試薬や改質剤を添加しておいたり、直接処理することもできる。ガラス繊維濾紙は複数枚を積層して用いることができる。

【0019】本発明で用いられる濾過材料は、特開昭62-138756~8号公報、特開平2-105043号公報、特開平3-16651号公報等に開示された方法に従って各層を部分的に配置された接着剤で接着したり、超音波、その他の手段により溶着して一体化することができる。

【0020】濾過し得る全血の量は、ガラス繊維濾紙中に存在する空間体積と全血中の血球の体積に大きく影響される。ガラス繊維濾紙の密度が高い(粒子保持孔径が小さい)と赤血球がガラス繊維濾紙の表面近傍にトラップされるので、表面からごく浅い領域でガラス繊維濾紙中の空間が閉塞状態になってしまうことが多い。従って、それ以上の濾過が進まず、結果として濾過、回収し得る血漿量も少なくなる。この際、回収血漿量を増やそ

うとして更に強い条件で吸引すると、血球の破壊、すなわち溶血が起きてしまう。つまり表面濾過に近いプロセスとなり、濾紙の空間体積利用効率は低い。

【0021】空間体積あるいは血漿濾過量に対応する指標として、透水速度が有効である。透水速度は、入口と出口をチューブに接続できるように絞った濾過ユニット中に一定面積のガラス繊維濾紙を密閉保持し、一定量の水を加えて一定圧力で加圧または減圧したときの、単位面積あたりの濾過量を速度で表したものであり、ml/sec等の単位を持つ。

【0022】具体例としては、濾過ユニット中に直径20mmのガラス繊維濾紙をセットし、その上に100mlの注射筒をたてて60mlの水を入れて自然流下させ、開始後10秒と40秒の間の30秒間にガラス濾紙中を通り抜けた水の量をもって透水量とし、これから単位面積あたりの透水速度を算出する。

【0023】低密度ガラス繊維濾紙の厚さは、回収すべき血漿量とガラス繊維濾紙の密度(空隙率)及び面積から定められる。乾式分析素子を用いて複数項目の分析を行なう場合の血漿の必要量は、100~500 μ lであり、ガラス繊維濾紙の面積が1~5cm²程度が実用的である。この場合低密度ガラス繊維濾紙の厚さは1~10mm程度、好ましくは2~8mm程度、より好ましくは3~6mm程度である。この低密度ガラス繊維濾紙は1枚のほか複数枚、例えば1~10枚程度、好ましくは2~6枚程度を積層して上記厚さとすることができる。

【0024】本発明の血液濾過材料では上記低密度ガラス繊維濾紙層の一部または全部に細断小片を使用することができる。1枚のガラス繊維濾紙の厚さは0.2~3mm程度、通常0.5~2mm程度である。これを径が10~30mm程度、好ましくは15~25mmに細断して使用するのである。細断小片の形状は問うところではなく、正方形、長方形のほか三角形、円形等如何なる形状であってもよい。ガラス繊維濾紙の基本的に全部を使用する観点から円形にする場合には各辺が凹弧状になった小片を併用することになる。通常は4角形であり、長辺と短辺の比が1.0~5.0程度、特に1.0~2.5程度の範囲内にすることが好ましい。

【0025】細断は上記のサイズにできる市販の裁断機を使用して行えばよい。

【0026】細断小片の充填に際して繊維方向に特に注意する必要はない。

【0027】ガラス繊維濾紙の濾過液出口側には、さらに血球と血漿の分離を促進し、また、漏出血球を阻止するため微多孔性膜を配置する。

【0028】この微多孔性膜は、表面を親水化されており血球分離能を有するものであり、実質的に分析値に影響を与える程には溶血することなく、全血から血球と血漿を特異的に分離するものである。この微多孔性膜は孔径がガラス繊維濾紙の保留粒子径より小さくかつ0.2

μm 以上、好ましくは $0.3\sim 5\mu\text{m}$ 程度、より好ましくは $1\sim 3\mu\text{m}$ 程度のものが適当である。また、空隙率が高いものが好ましく、具体的には、空隙率が約40%から約95%、好ましくは約50%から約95%、さらに好ましくは約70%から約95%の範囲のものが適当である。微多孔性膜の例としてはポリスルホン膜、弗素含有ポリマー膜、セルロースアセテート膜、ニトロセルロース膜等がある。また表面を加水分解、親水性高分子、活性剤などで親水化処理したものもある。

【0029】弗素含有ポリマーの微多孔性膜としては、特表昭63-501594号公報(WO 87/02267)に記載のポリテトラフルオロエチレンのフィブリル(微細繊維)からなる微多孔性のマトリックス膜(微多孔性層)、Gore-Tex(W.L.Gore and Associates社製)、Zitex(Norton社製)、ポアフロ(住友電工社製)などがある。その他に、US 3268872(実施例3及び4)、US 3260413(実施例3及び4)、特開昭53-92195(US 4201548)等に記載のポリテトラフルオロエチレンの微多孔性膜、US 3649505に記載のポリビニリデンフルオリドの微多孔性膜などがある。

【0030】これらの弗素含有ポリマーの微多孔性膜の作成に当たっては、1種もしくは2種以上の弗素含有ポリマーを混合しても良いし、弗素を含まない1種もしくは2種以上のポリマーや繊維と混合し、製膜したものであっても良い。

【0031】構造としては、延伸しないもの、1軸延伸したもの、2軸延伸したもの、1層構成の非ラミネートタイプ、2層構成のラミネートタイプ、例えば繊維等の他の膜構造物にラミネートした膜等がある。

【0032】フィブリル構造又は一軸延伸もしくは二軸延伸した非ラミネートタイプの微多孔性膜は、延伸により、空隙率が大きくかつ戸過長の短い微多孔膜が作られる。戸過長が短い微多孔膜では、血液中の有形成分(主として赤血球)による目詰りが生じがたく、かつ血球と血漿の分離に要する時間が短いので、定量分析精度が高くなるという特徴がある。

【0033】弗素含有ポリマーの微多孔性膜は特開昭57-66359号公報(US 4783315)に記載の物理的活性化処理(好ましくはグロー放電処理又はコロナ放電処理)を微多孔膜層の少なくとも片面に施すことにより微多孔性膜の表面を親水化して、隣接する微多孔性膜との部分接着に用いられる接着剤の接着力を強化することができる。

【0034】弗素含有ポリマーの微多孔性膜は、そのままでは、表面張力が低く乾式分析要素の血球戸過層として用いようとしても、水性液体試料ははじかれてしまつて、膜の表面や内部に拡散、浸透しないことは、周知の事実である。本発明では、第1の手段として弗素含有ポ

リマーの微多孔性膜に親水性を付与し親水性を高める手段として、弗素含有ポリマーの微多孔性膜の外部表面及び内部の空隙の表面を実質的に親水化するに充分な量の界面活性剤を弗素含有ポリマーの微多孔性膜に含浸させることにより、前記の水性液体試料がはじかれる問題を解決した。

【0035】水性液体試料がはじかれることなく膜の表面や内部に拡散、浸透、移送されるに充分な親水性を弗素含有ポリマーの微多孔性膜に付与するには、一般に、弗素含有ポリマーの微多孔性膜の空隙体積の約0.01%から約10%、好ましくは約0.1%から約5.0%、更に好ましくは0.1%から1%の界面活性剤で微多孔性膜の空隙の表面が被覆されることが必要である。例えば、厚さが $50\mu\text{m}$ の弗素含有ポリマーの微多孔性膜の場合に、含浸される界面活性剤の量は、一般に $0.05\text{g}/\text{m}^2$ から $2.5\text{g}/\text{m}^2$ の範囲であることが好ましい。弗素含有ポリマーの微多孔性膜に界面活性剤を含浸させる方法としては、界面活性剤の低沸点(沸点約 50°C から約 120°C の範囲が好ましい)の有機溶媒(例、アルコール、エステル、ケトン)溶液に弗素含有ポリマーの微多孔性膜を浸漬し、溶液を微多孔性膜の内部空隙に実質的に充分に行きわたらせた後、微多孔性膜を溶液から静かに引き上げ、風(温風が好ましい)を送り乾燥させる方法が一般的である。

【0036】弗素含有ポリマーの微多孔性膜を親水性化処理に用いられる界面活性剤としては、非イオン性(ノニオン性)、陰イオン性(アニオン性)、陽イオン性(カチオン性)、両性いずれの界面活性剤をも用いることができる。

【0037】これらの界面活性剤のうちでは、ノニオン性界面活性剤が、赤血球を溶血させる作用が比較的低いので、全血を検体とするための多層分析要素においては有利である。ノニオン性界面活性剤としては、アルキルフェノキシポリエトキシエタノール、アルキルポリエーテルアルコール、ポリエチレングリコールモノエステル、ポリエチレングリコールジエステル、高級アルコールエチレンオキシド付加物(縮合物)、多価アルコールエステルエチレンオキシド付加物(縮合物)、高級脂肪酸アルカノールアミドなどがある。

【0038】ノニオン性界面活性剤の具体例として、次のものがある。アルキルフェノキシポリエトキシエタノールとしては、

イソオクチルフェノキシポリエトキシエタノール:

(Triton X-100: オキシエチレン単位平均9~10含有)

(Triton X-45: オキシエチレン単位平均5含有)

ノニルフェノキシポリエトキシエタノール:

(IGEPAL CO-630: オキシエチレン単位平均9含有)

(IGEPAL CO-710: オキシエチレン単位平均10~11含有)

(LENEX 698: オキシエチレン単位平均9含有)

アルキルポリエーテルアルコールとしては、

高級アルコール ポリオキシエチレンエーテル:

(Triton X-67: CA Registry No. 59030-15-8)

【0039】弗素含有ポリマーの微多孔性膜は、その多孔性空間に水不溶化した1種又は2種以上の水溶性高分子を設けることによって親水化したものであってもよい。水溶性高分子の例として、酸素を含む炭化水素にはポリビニルアルコール、ポリエチレンオキサイド、ポリエチレングリコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、窒素を含むものにはポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアミン、ポリエチレンイミン、負電荷を有するものとしてポリアクリル酸、ポリメタアクリル酸、ポリスチレンスルホン酸などをあげることが出来る。不溶化は熱処理、アセタール化処理、エステル化処理、重クロム酸カリによる化学反応、電離性放射線による架橋反応等によって行えばよい。詳細は、特公昭56-2094号公報及び特公昭56-16187号公報に開示されている。

【0040】ポリスルホンの微多孔性膜は、ポリスルホンをジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリドンあるいはこれらの混合溶媒等に溶解して製膜原液を作製し、これを支持体上に、又は直接凝固液中に流延し洗浄、乾燥して行うことにより製造することができる。詳細は特開昭62-27006号公報に開示されている。ポリスルホンの微多孔性膜は、そのほか特開昭56-12640号公報、特開昭56-86941号公報、特開昭56-154051号公報等にも開示されており、それらも使用することができる。ポリスルホンの微多孔性膜も弗素含有ポリマーと同様界面活性剤を含有させ、あるいは水不溶化した水溶性高分子を設けることによって親水化することができる。

【0041】その他の非繊維微多孔性膜としては、特公昭53-21677号、米国特許1,421,341号等に記載されたセルロースエステル類、例えば、セルロースアセテート、セルロースアセテート/ブチレート、硝酸セルロースからなるブラッシュポリマー膜が好ましい。6-ナイロン、6, 6-ナイロン等のポリアミド、ポリエチレン、ポリプロピレン等の微多孔性膜でもよい。その他、特公昭53-21677号、特開昭55-90859号等に記載された、ポリマー小粒子、ガラス粒子、けい藻土等が親水性または非吸水性ポリマーで結合された連続空隙をもつ多孔性膜も利用できる。

【0042】特に、ポリスルホンから成る異方性多孔質膜およびその表面を親水性高分子で覆うように処理した

り、その他の方法で表面を親水化したポリスルホン多孔質膜が有効である。このような例としては、富士写真フイルム社製 SE-200がある。

【0043】非繊維微多孔性膜の有効孔径は0.2~10 μ m、好ましくは0.3~5 μ m、特に有効なのは0.5~3 μ mである。本発明で非繊維微多孔性膜の有効孔径は、ASTM F316-70に準拠した限界泡圧法(バブルポイント法)により測定した孔径で示す。非繊維微多孔性膜が相分離法により作られたいわゆるブラッシュ・ポリマーから成るメンブランフィルターである場合、厚さ方向の液体通過経路は、膜の製造の際の自由表面側(即ち光沢面)で最も狭くなっているのが普通で、液体通過経路の断面を円に近似したときの孔径は、自由表面の近くで最も小さくなっている。容積の通過経路における厚さ方向に関する最小孔径は、さらにフィルターの面方向について分布を持っており、その最大値が粒子に対する透過性能を決定する。通常、それは限界泡圧法で測定される。

【0044】上に述べたように、相分離法により作られたいわゆるブラッシュ・ポリマーから成るメンブランフィルターでは、厚さ方向の液体通過経路は膜の製造の際の自由表面側(即ち光沢面)で最も狭くなっている。本発明の分析素子の非繊維微多孔性膜としてこの種の膜を用いる場合には、出口側を、メンブランフィルターの光沢面とすることが好ましい。

【0045】本発明で使用される血液濾過材料には、低密度ガラス繊維濾紙と微多孔性膜に加えて第3の濾過材料を追加することができる。この第3の濾過材料の例としては、濾紙、高密度ガラス繊維濾紙、不織布、織物生地(例えば平織生地)、編物生地(例えば、トリコット編)等、繊維質多孔性層を挙げることができる。これらのうち織物、編物等が好ましい。織物等は特開昭57-66359号に記載されたようなグロー放電処理をしてもよい。この第3の濾過材料はガラス繊維濾紙と微多孔性膜の中間に配置することが好ましい。

【0046】好ましい微多孔性膜はポリスルホン膜、酢酸セルロース膜等であり、特に好ましいのはポリスルホン膜である。本発明の血液濾過材料においてはガラス繊維濾紙が血液供給側に配置され、微多孔性膜が出口側に配置される。

【0047】微多孔性膜の厚さは0.05~0.3mm程度、特に0.1~0.2mm程度でよく、通常は1枚の微多孔性膜を用いればよい。しかしながら、必要により複数枚を用いることもできる。

【0048】ホルダーは血液濾過材料を収容するものであって、血液入口と血漿出口が設けられているものである。このホルダーは、一般に、血液濾過材料を収容するホルダー本体と、蓋体に分けた態様で作製される。通常は、いずれにも少なくとも1個の開口が設けられていて、一方は血液供給口として、場合により更に加圧口と

して、他方は吸引口として、場合により更に濾過された血漿または血清の排出口として使用される。濾過された血漿または血清の排出口を別に設けることもできる。ホルダーが四角形で蓋体を側面に設けた場合には血液供給口と吸引口の両方を本体に設けることができる。

【0049】ホルダー本体には、ガラス繊維濾紙を収容するガラス繊維濾紙収容室と、微多孔性膜を収容する微多孔性膜収容室とが形成されており、微多孔性膜収容室はガラス繊維濾紙収容室より大きく形成されている。微多孔性膜収容室の大きさは、ガラス繊維濾紙収容室において収容室の側壁面を通して流れ込んだ全血があっても、血漿のみを濾過回収できるだけの大きさの微多孔性膜を配置できるだけの大きさが必要である。

【0050】ガラス繊維濾紙収容室に収容されるガラス繊維濾紙は、ガラス繊維濾紙の収容室への充填作業が簡易で、かつ、ガラス繊維濾紙の周縁部が圧縮されないもので、その径が収容室の径より小さいことが好ましいが、小さくなりすぎると血液の回り込みが多くなるので好ましくない。すなわち、ガラス繊維濾紙収容室の径より0.005mm程度から0.05mm程度小さいことが好ましく、0.01mm程度から0.02mm程度小さいことがより好ましい。

【0051】微多孔性膜は微多孔性膜収容室に収容するが、微多孔性膜収容室より小さく形成され、かつ、ガラス繊維濾紙収容室より大きいことが必要である。この微多孔性膜の大きさは、ガラス繊維濾紙収容室より0.01mm程度以上大きいことが好ましく、0.2mm程度以上大きいことがより好ましい。また、微多孔性膜は、その周縁部が微多孔性膜収容室に載置された状態になっており、この微多孔性膜収容室と接触している周縁部の長さ（半径方向）は、0.05mm程度以上が好ましく、0.1程度mm以上がより好ましい。

【0052】ガラス繊維濾紙収容室の容積は、収納するガラス繊維濾紙の乾燥状態および検体（全血）を吸収し膨潤した時の総体積より大きい必要がある。ガラス繊維濾紙の総体積に対して収容室の容積が小さいと、濾過が効率良く進行しなかったり、溶血を起こしたりする。収容室の容積のガラス繊維濾紙の乾燥時の総体積に対する比率は、ガラス繊維濾紙の膨潤の程度にもよるが、通常101%~200%、好ましくは110%~150%、更に好ましくは120%~140%である。

【0053】一方、血液濾過ユニットの出口側および入口側に空間部を設けることによって血液の濾過材料内の流れを均一化して目詰まりや血球漏出の問題を解決することができる。このような構造の血液濾過ユニットにおいて細断小片層が血液入口側の表面層となる場合には細断小片が入口側空間部を埋めてしまわないようナイロンメッシュ等のスクリーン部材等を設けて空間部への進入を阻止するようにする。

【0054】ホルダーの血漿出口には、濾過された血漿

を受けるカップを設けることができる。このカップは、少なくともホルダーの中心方向からアナライザーが血漿を吸引できるようにすることがアナライザーの設計上好ましく、その結果、ガラス繊維濾紙収容室及び微多孔性膜収容室の濾過液出口およびカップへの通路はホルダーの中心を外して設けることになる。この通路をカップの縁部近傍に設けることによって成形がしやすくなり、また血漿の粘度が低いときでも血漿が吸引ダクトに入るトラブルを防ぐことができる。ヘマトクリット値の小さい血液の場合は吸引により血漿が通路から噴出することがあるので通路の出口には噴出を阻止する邪魔部材、例えば底を形成することが好ましい。

【0055】カップはアナライザーの吸引ノズルが吸引しやすいよう底面を傾斜面、例えば逆円錐状にするのがよい。また、回収血漿量はヘマトクリット値によってかなりバラツクのでオーバーフロー構造を持つようにすることもできる。さらに、カップの血漿出口に対応する側の上端部は、血漿が流れ込み易いように内側に向かって斜め下に傾斜して形成することが好ましい。

【0056】カップの容積は100 μ l~1ml程度が好ましく、この程度の容積にすることにより、少量の血漿でも効率よくアナライザーで吸引することができる。

【0057】本発明のホルダーは、上記ホルダー本体に蓋体が取付けられると、これらの血液供給口と吸引口を除いて全体が密閉構造になる。

【0058】ホルダーの材料はプラスチックが好ましい。例えば、汎用ポリスチレン、ハイインパクトポリスチレン、メタアクリル酸エステル、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル、ナイロン、ポリカーボネート等の透明あるいは不透明の樹脂が用いられる。フィンの可撓性を考慮するとハイインパクトポリスチレン、汎用ポリスチレン、ポリプロピレン、高密度ポリエチレンが好ましい。

【0059】上記ホルダー本体と蓋体の取付方法は、接着剤を用いた接合、融着等如何なる手段によってもよい。この際、上記本体と蓋体のいずれの周縁が内側に位置してもよく、あるいは突き合わせ状態であってもよい。また、上記ホルダー本体と蓋体をネジ等の手段で組立分解ができる構造とすることもできる。

【0060】血液濾過材料の形状に特に制限はないが、製造が容易なように、円形とすることが望ましい。一方、四角形にすれば作製した血液濾過材料の切断ロスがなくなるので好ましい。細断片も用いることができる。

【0061】本発明の血液濾過ユニットの使用方法としては、該ユニットのガラス繊維濾紙側の開口に血液を供給し、反対側の開口から濾液である血漿または血清を採取する。血液の供給量は血液濾過材料の体積の1.2~5倍程度、好ましくは2~4倍程度が適当である。濾過に際しては血液供給口側からの加圧あるいは反対側からの減圧を行なって濾過を促進するのがよい。加、減圧は

あまり大きくすると血球が破れて溶血が起こるので、一気圧（大気圧）に対する圧力差が最大でも $\pm 300\text{ mmHg}$ 程度の範囲、好ましくは $\pm 200\text{ mmHg}$ 程度の範囲、さらに好ましくは $\pm 150\text{ mmHg}$ 程度の範囲になるようにするとよい。加圧または吸引開始後特に最初の5～10秒の間は圧力差をできるだけ小さくすることが望ましく、 $\pm 50\text{ mmHg}$ 程度の範囲で行うとよい。この加、減圧手段はペリスタルあるいはシリンジを利用する方法が簡便である。シリンジのピストンを移動させる距離はピストンの移動体積が濾過材料の体積の2～5倍程度になるようにするのがよい。移動速度は $1\text{ cm}^3/\text{min}$ 程度、好ましくは $20\sim 100\text{ ml}/\text{min}$ 程度が適当である。使用後の濾過ユニットは通常は使い捨てとする。

【0062】濾過で得た血漿や血清は常法に従って分析が行なわれるが、本発明の濾過ユニットは特に乾式分析素子を用いて複数項目を分析する場合に有効である。

【0063】濾過すべき血漿あるいは血清の量を多くするために血液に無機塩あるいはアミノ酸などの有機化合物の塩を添加しておくこともできる。これらの塩の添加量は全血の総量に対して $10\text{ mM}\sim 300\text{ mM}$ 、好ましくは $50\text{ mM}\sim 200\text{ mM}$ 程度となるように調整するのが良い。

【0064】

【実施例】図1～3に示す血液濾過ユニットを作製した。図1は血液濾過ユニットを組み立てた状態の縦断面図、図2は血液濾過ユニットを構成する蓋体の平面図、図3は血液濾過ユニットを構成する蓋体の底面図である。

【0065】この血液濾過ユニットは、図1に示すように、ホルダー1を有し、このホルダー1は、ホルダー本体10と、その上部に密着固定された蓋体20とからなっている。

【0066】このホルダー本体10はハイインパクトポリスチレン樹脂で形成されたもので、血液濾過材料を構成するガラス繊維濾紙30を収容するガラス繊維濾紙収容室11が形成されるとともに、このガラス繊維濾紙収容室11の上部において、血液濾過材料を構成する微多孔性膜としてのポリスルホン多孔性膜40を収容する微多孔性膜収容室12が形成されている。この微多孔性膜収容室12は、下端においてガラス繊維濾紙収容室11より大きい径の段部19が形成されており、この段部19にポリスルホン多孔性膜40が載置された状態で収容される。また、この段部19の外周縁から、上方に斜めに立ち上がった傾斜部13が形成されており、傾斜部13の上縁から外方にフランジ14が形成されている。

【0067】一方、ホルダー本体10の底部には、周縁よりやや内側にガラス繊維濾紙載置部15を設けてそこから浅いロート状円板部16が連接され、このロート状円板部16の中心から下方にノズル状血液入口17が延

設されている。このノズル状血液入口17には、血液濾過の際、吸引チップ（図示せず）が装着される。上記ガラス繊維濾紙載置部15は、ガラス繊維濾紙30の下面をホルダー本体10のロート状円板部16から隔離させて空間18を形成するスペーサとしても機能している。

【0068】前記蓋体20は、外側から、同心円の円筒状をした外壁21、内壁22及び濾過した血漿を貯溜するためのカップ23が形成されている。前記外壁21は、上方へ行くに従って外側へ広がるテーパ状に形成されており、この外壁21の傾斜角は前記傾斜部13の傾斜角と同一であり、また、外径が傾斜部13の内径と同一となっている。すなわち、外壁21が傾斜部13に密着状態で嵌合するようになっている。また、外壁21の周縁部には外方に突出するフランジ24が形成され、このフランジ24がホルダー本体10のフランジ14と超音波で接着されている。このフランジ24の底面（フランジ14と接着する面）には、図3に示すように、接着以前の段階において、接着の際超音波エネルギーをそこに集めて液密性を十分に確保した状態で接着できるように、リブ25が形成されている（なお、接着後は溶融消滅している）。

【0069】また、蓋体20の底面には、図3に示すように、12個の突起26が略均等な間隔で形成されており、この突起26により、ポリスルホン多孔性膜40が密着するのを防止している。

【0070】蓋体20の内壁22とカップ23との間には、煙突状の血漿通路27が蓋体20を貫通して上方に突設されており、この血漿通路27の上方には、血漿の噴出を阻止する庇28が水平方向に形成されている。この庇28は、図2に示されるように、大小2つの半円を組み合わせた形状をしており、内側の半円は血漿通路27の外壁と一致している。また、血漿通路27の上端内側部分は、カップ23方向へ斜めになった流入部29が形成され、濾過されて来た血漿27がカップ23内に容易に流れ込むようになっている。

【0071】なお、以上のような血液濾過ユニットにおいて、ガラス繊維濾紙収容室11の直径は 20.1 mm 、同深さ 5.9 mm 、微多孔性膜収容室12の下端における直径 23.0 mm 、同上端における直径 22.5 mm 、同深さ 2.10 mm 、外壁21の外周面下端の直径 20.98 mm 、同下面からフランジ24までの高さ 2 mm 、内壁22の内径 15.0 mm 、カップ23の内径 7.5 mm 、ガラス繊維濾紙30の直径 20.0 mm 、同厚さ 0.91 mm のものを6枚、ポリスルホン多孔性膜40の直径 20.9 mm 、同厚さ $150\text{ }\mu\text{m}$ である。

【0072】以上の血液濾過ユニットを用いて、試験を行った。なお、従来例としては、ポリスルホン多孔性膜の直径がガラス繊維濾紙と同一のものを使用した。

【0073】〈血液の回り込み試験及び泡発生試験〉結

果を表1に示す。

【0074】

【表1】

Hct (%)	血液回り込み無し回数		泡発生無し回数	
	従来例	実施例	従来例	実施例
30	0 / 2	2 / 2	2 / 2	2 / 2
39	1 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
45	0 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
46	0 / 3	3 / 3	3 / 3	3 / 3
55	0 / 2	3 / 3	1 / 2	3 / 3
	1 / 13	14 / 14	12 / 13	14 / 14

なお、吸引時間は60秒で行った。表1から分かるように、従来例では、13回滲過して1回だけ血液の回り込みがなかったが、12回はポリスルホン多孔性膜上に血液の回り込みが起きた。これに対し、実施例では、血液の回り込みの発生は皆無であった。また、泡の発生は、従来例が1回、実施例は皆無であった。

【0075】〈血漿の品質試験〉結果を図4に示す。

【0076】溶血を伴わない血漿分離方法として確立している遠心分離方式(3000rpm×10分)によって得た血漿についてのK(カリウム)濃度の測定値と本方式によって得たKの測定値の差(ΔK)は血漿の品質を最も敏感に反映する指標である。

【0077】図4から分かるように、従来例は、溶血指標であるΔK値が大きく溶血が発生していることが分かるが、実施例は、ΔK値が小さく品質が良いことが確認された。なお、従来例は血漿量が実施例より多かったが、これは血液の回り込みによるものと考えられる。

【0078】

【発明の効果】本発明の血液滲過ユニットを用いることにより、血液が回り込んで血球が回収されることがないとともに、血液滲過ユニットの作製が簡単で、かつ、血球の成分が混入することのない安定した品質の血漿を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の一実施例である血液滲過ユニットを組み立てた状態の縦断面図である。

【図2】 本発明の一実施例である血液滲過ユニットを

構成する蓋体の組み立てる前の状態の平面図である。

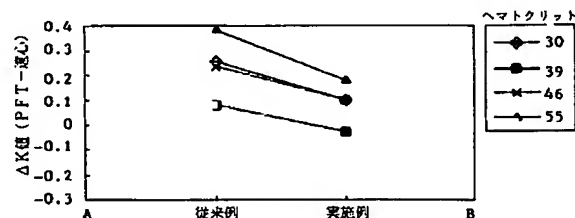
【図3】 本発明の一実施例である血液滲過ユニットを構成する蓋体の組み立てる前の状態の底面図である。

【図4】 本発明の実施例と従来例とのΔK値を比較した図である。

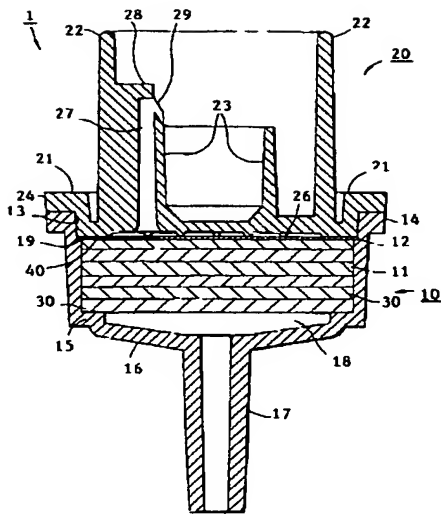
【符号の説明】

- 10…ホルダー本体
- 11…ガラス繊維濾紙収容室
- 12…微多孔性膜収容室
- 13…傾斜部
- 14…フランジ
- 15…ガラス繊維濾紙載置部
- 16…ロート状円板部
- 17…ノズル状血液入口
- 19…段部
- 20…蓋体
- 21…外壁
- 22…内壁
- 23…カップ
- 24…フランジ
- 25…リブ
- 26…突起
- 27…血漿通路
- 28…底
- 29…流入部
- 30…ガラス繊維濾紙
- 40…ポリスルホン多孔性膜(微多孔性膜)

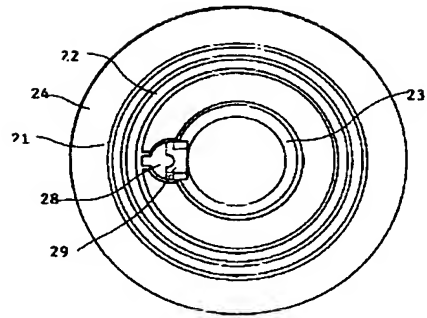
【図4】



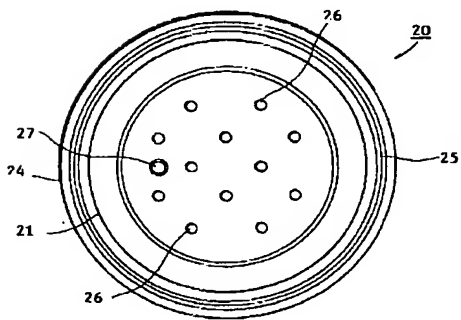
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

B 0 1 D 63/08

71/68

識別記号

F I

B 0 1 D 63/08

71/68

(72)発明者 石▲崎▼ 慶一

埼玉県朝霞市泉水三丁目11番46号 富士写

真フィルム株式会社内

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.